

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

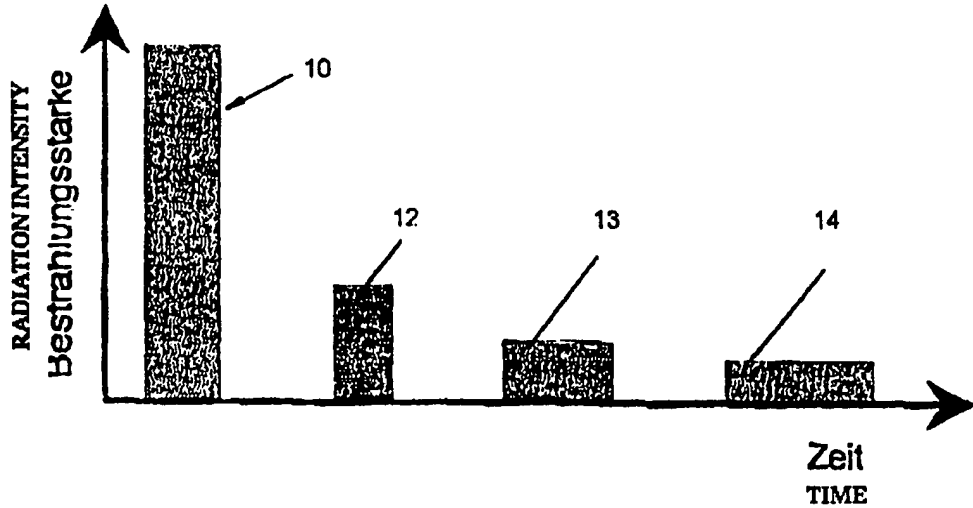
**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61B 17/36</b>		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 96/41577</b>
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	27. December 1996 (27.12.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/02486 (22) Internationales Anmeldedatum: 7. Juni 1996 (07.06.96)  (30) Prioritätsdaten: 195 21 003.4 8. Juni 1995 (08.06.95) DE  (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): CARL BAASEL LASERTECHNIK GMBH [DE/DE]; Petersbrun- ner Strasse 1b, D-82319 Starnberg (DE).  (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HIBST, Raimund [DE/DE]; Eningerstrasse 56A, D-89155 Erbach (DE).  (74) Anwälte: FELDKAMP, Rainer usw.; Garmischer Strasse 4, D- 80339 München (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, JP, KR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: PULSED LIGHT SOURCE FOR CUTTING AWAY BIOLOGICAL TISSUE			
(54) Bezeichnung: GEPULSTE LICHTQUELLE ZUM ABTRAGEN VON BIOLOGISCHEM GEWEBE			
			
(57) Abstract  A pulsed light source for cutting away biological tissue has a control unit that controls the light source in such a way that the light source supplies a series of pulses of predetermined duration and radiation intensity. The control unit may be operated to cause the light source to supply short pulses (10) at a predetermined and/or controllable rate of repetition with a radiation intensity sufficient to cut away the tissues, and radiation followed by light emission (11) or the like with a radiation intensity that is not sufficient to cut away the tissues but is sufficient to generate heat.			

### (57) Zusammenfassung

Eine gepulste Lichtquelle zum Abtragen von biologischem Gewebe weist eine Steuereinheit zur Steuerung der Lichtquelle derart auf, daß diese eine Folge von Impulsen jeweils mit vorgegebener Dauer und Bestrahlungsstärke liefert. Die Steuereinheit ist derart betreibbar, daß die Lichtquelle mit vorgegebener und/oder steuerbarer Wiederholfrequenz kurze Impulse (10) mit einer zum Abtragen von Gewebe ausreichenden Bestrahlungsstärke und Bestrahlung und eine jeweils nachfolgende Lichtstrahlung (11) mit einer Bestrahlungsstärke und/oder Bestrahlung liefert, die für das Abtragen von Gewebe nicht ausreichend ist, jedoch eine Wärmewirkung ergibt.

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	M	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

## Gepulste Lichtquelle zum Abtragen von biologischem Gewebe

5

Die Erfindung bezieht sich auf eine gepulste Lichtquelle der im Oberbegriff des Anspruch 1 genannten Art zum Abtragen von biologischem Gewebe.

10

Es ist aus vielen medizinischen Anwendungen bekannt, daß mit Hilfe von hinreichend intensivem Licht, insbesondere Laserstrahlung, Gewebe abgetragen oder geschnitten werden kann. Mit dem Abtrag ist eine Erwärmung des umliegenden Gewebes verbunden.

- 15 Das Ausmaß dieser Erwärmung ist insbesondere durch die Wellenlänge der verwendeten Strahlung bzw. den hiervon abhängigen Absorptionskoeffizienten des Gewebes und die Bestrahlungsstärke bestimmt. Bei hoher Absorption im Gewebe und niedriger Bestrahlungsstärke, wie es z.B. beim CO<sub>2</sub>-Dauerstrichlaser der Fall
- 20 ist, wird Gewebe auf pyrolytischem Wege mit relativ großer Wärmenebenwirkung verdampft. Im typischen Fall ist der in Weichgewebe gebildete Krater oder Schnitt von einer Karbonisationsschicht, einer durch Vakuolen aufgelockerten Zone, einer Koagulationszone und einem reversibel thermisch geschädigten
- 25 Bereich umgeben. Die durch die Erwärmung erzeugte Koagulation des Gewebes und die damit verbundene Hämostase ist in vielen Fällen von praktischem Vorteil, weil sie nicht blutende Schnitte ermöglicht. Für Anwendungen hingegen, bei denen es auf eine möglichst geringe Schädigung des verbleibenden Gewebes und
- 30 einen guten Wundheilungsverlauf ankommt, sind große thermische Wirkungen nachteilig. Ungünstig ist ebenfalls eine Karbonisation der Gewebeoberfläche, wie sie beim Schneiden mit Dauerstrichlasern auftritt. Es wurde bereits versucht, bei derartigen Lasern durch eine Heraufsetzung der Bestrahlungsstärke bei
- 35 gleichzeitiger Verkürzung der Einwirkzeit die thermischen Schäden zu verringern.

Auf der anderen Seite haben Forschungen der letzten Jahre gezeigt, daß mit gepulsten Lichtquellen hoher Leistung und einer im Ultravioletten oder Infraroten angesiedelten Wellenlänge, z.B. TEA-CO<sub>2</sub>-, Er:YAG-, Er:YSGG- oder Excimer-Lasern, Hart- oder Weichgewebe ohne Karbonisation durch einen sehr effektiven thermomechanischen Ablationsprozeß mit nur geringen thermischen Schäden abgetragen werden kann. So beträgt bei Weichgewebe der nach Einsatz des freilaufenden Er:YAG-Lasers koagulierte Randsaum in vivo nur etwa 30-40 µm. Dies ist für die Behandlung oberflächlicher Hautläsionen oder für die kosmetische Chirurgie von besonderem Interesse, weil eine über den Abtrag hinausgehende Schädigung des Gewebes weitgehend vermieden wird. Wird jedoch die Kapillarschicht des Gewebes erreicht, kommt durch austretendes Blut der Abtrag zum Erliegen.

Bei allen bisher verwendeten chirurgischen Anwendungen von Lichtquellen sind die Abtragseigenschaften und die Wärmenebenwirkungen gekoppelt, in der Weise, daß ein präziser Abtrag mit hoher Abtragseffizienz immer mit einer geringen Wärmenebenwirkung verbunden ist und umgekehrt. Eine bekannte Möglichkeit, verschiedene Wärmenebenwirkungen zu erreichen, liegt in der Kombination mehrerer Lichtquellen verschiedener Wellenlänge in einem Gerät. Der für ein gleichzeitiges Schneiden und Koagulieren erforderliche Parallelbetrieb beider Lichtquellen bedingt allerdings einen hohen apparativen Aufwand.

Aus der DE 39 34 646 A1 ist ein Verfahren bzw. eine Vorrichtung der eingangs genannten Art bekannt, bei dem bzw. bei der eine gezielte Verdampfung ohne partielle Zersetzung oder Verbrennung dadurch erreicht werden soll, daß die beim Pyrolyseprozeß entstehende Leuchterscheinung als Regelsignal für die Steuereinheit verwendet wird. Die Steuereinheit wird hierdurch so gesteuert, daß entweder die Laserleistung, das Taktverhältnis oder die Pulsenergie verändert werden.

Weiterhin ist aus der DE 32 33 671 A1 eine Laservorrichtung mit einer Speichereinrichtung zum Speichern einer Vielzahl von Datensätzen bekannt, die Parameter für die Arbeitsbedingungen

für eine b stimmte Laserstrahlung angeben. Einzelheiten über die einzelnen Parameter und damit eine optimale Abtragung von Gewebe sind hier jedoch nicht angegeben.

- 5 Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine gepulste Lichtquelle der eingangs genannten Art zu schaffen, die es ermöglicht, mit nur einer einzigen Wellenlänge Gewebe gleichzeitig präzise und mit geringen thermischen Nebenwirkungen sowie ohne Karbonisierung der Oberfläche abzutragen und, unabhängig vom  
10 Abtrag, gezielt und steuerbar zu erwärmen, um z.B. eine für den Einsatzzweck spezifische Koagulationszone zu erzeugen.

Diese Aufgabe wird durch die im Anspruch 1 angegebenen Merkmale gelöst.

15

Vorteilhafte Ausgestaltungen und Weiterbildungen der Erfindung ergeben sich aus den Unteransprüchen.

- Mit der erfindungsgemäßen gepulsten Lichtquelle kann biologisches Gewebe präzise und mit geringen thermischen Nebenwirkungen  
20 abgetragen und zusätzlich in variablem Ausmaß erwärmt werden.

- Die Lichtemission der erfindungsgemäßen Lichtquelle ist steuerbar derart moduliert, daß innerhalb eines Impulszyklus  
25 auf einen zum Gewebeabtrag verwendeten Strahlungsimpuls hoher Leistung in definierter Zeit eine Lichtstrahlung mit verringerter Bestrahlungsstärke folgt, die die Form eines eine verringerte Leistung aufweisenden Endabschnittes des Strahlungsimpulses oder die Form einer Impulsserie aus einem oder mehreren Strahlungsimpulsen haben kann, deren Leistung oder Energieinhalt zu  
30 einem Gewebeabtrag nicht ausreichend ist und damit nur zur Erwärmung des Gewebes führt.

- Die erfindungsgemäße gepulste Lichtquelle erlaubt eine bislang  
35 ungekannte Anwendungsbreite einer einzelnen Strahlungsquelle für chirurgische Applikationen bei geringem apparativem Aufwand, die von der Präzisionschirurgie mit geringen thermischen Schäden in nicht oder nur schwach durchbluteten Arealen bis zum Entfernen

von durchblutetem Gewebe mit Hämostase reicht. Da die Wärmenebenwirkung und damit die Dicke der Koagulationszone dem individuellen Eingriff angepaßt werden kann, läßt sich in jedem Fall eine gerade ausreichende und mithin minimal schädigende thermische Nekrosezone erzeugen. Außerdem führt eine derartig vergrößerte Koagulationszone nicht zu Einbußen in der Schnittqualität.

Die erfindungsgemäße Lichtquelle ist vorzugsweise eine Ultraviolett- oder Infrarot-Lichtquelle.

Der erste Strahlungsimpuls des Impulszyklus entspricht der Strahlungsemission, wie sie gängigerweise zur schädigungsarmen Ablation von biologischem Gewebe eingesetzt wird. Der Gewebeabtrag setzt ein, wenn an seiner Oberfläche eine bestimmte, vom Gewebetyp und von der Bestrahlungsstärke abhängige Energie pro Volumenelement  $H_{abl}$  akkumuliert ist. Dies entspricht einem, ebenfalls von dem Gewebe und den Bestrahlungsparametern abhängigen Schwellenwert der Bestrahlung ( $F_s$ ). Ein Teil der eingestrahlten Energie verbleibt am Ende des Impulses im Gewebe, erwärmt den Randbereich der Krater oder Schnitte und führt zu den beschriebenen thermischen Nebenwirkungen, insbesondere der Koagulation des Gewebes.

Gemäß einer bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung werden die Parameter des ersten Strahlungsimpulses der Impulsserie so gewählt, daß die im Zusammenhang mit dem Gewebeabtrag entstehende Erwärmung und Gewebebeschädigung klein ist. Dies wird durch die Kombination aus hoher Bestrahlungsstärke und hoher Absorption im Gewebe erreicht (typischer Absorptionskoeffizient größer  $10 \text{ cm}^{-1}$ ).

Die hierzu verwendete Lichtquelle ist vorzugsweise ein gepulster Er:YAG-, Er:YSGG-, Ho:YAG-, Tm:YAG-, CO-, CO<sub>2</sub>- oder Excimer-Laser.

Einige Daten hierzu sind der Veröffentlichung von R. Hibst und R. Kaufmann, 'Vergleich verschiedener Mittelinfrarot-Laser für

die Ablation der Haut', Lasermedizin Vol. 11 (1995), S. 19-26, zu entnehmen.

Typische Werte für den Er:YAG-Laser sind:

- 5 • für den Abtrag pro Volumenelement erforderliche Energie

$$H_{abl} = 1,5 \text{ kJcm}^{-3}$$

- Schwellenwert der Bestrahlungsstärke etwa  $1 \text{ Jcm}^{-2}$
- Impulsdauer im Bereich von 150 bis 600  $\mu\text{s}$
- Bestrahlung im klinischen Einsatz an der Haut etwa

- 10 5 - 20  $\text{Jcm}^{-2}$

- mittlere Bestrahlungssärke einige  $10 \text{ kWcm}^{-2}$
  - Fleckgröße bei flächenhaftem Abtrag 1 bis 3 mm im Durchmesser
- Die laserbezogene Leistung berechnet sich aus der Bestrahlungsstärke und der Fleckgröße.

15

Die durch den abtragenden Impuls verursachte Koagulationszone wird erfindungsgemäß dadurch vergrößert, daß anschließend an den zum Abtrag führenden kurzen Impuls eine jeweils nachfolgende Lichtstrahlung mit einer Bestrahlungsstärke und/oder Bestrahlung

20 emittiert wird, die für das Abtragen von Gewebe nicht ausreicht, jedoch eine Wärmewirkung ergibt.

Diese nachfolgende Lichtstrahlung in Form eines Impulsendausschnittes veringierter Bestrahlungsstärke oder von mindestens

25 einem, vorzugsweise jedoch mehreren Lichtimpulsen ist hinsichtlich ihrer Leistung oder Energie so bemessen, daß bei einer vorgegebenen Größe des Bestrahlungsfeldes der Abtragschwellenwert des Gewebes nicht erreicht wird.

30 Gemäß einer Ausgestaltung der Erfindung wird hierzu mindestens ein Impuls mit geringer Bestrahlungsstärke verwendet. Damit das Gewebe nicht abgetragen und nur aufzuheizt wird, werden Impulse mit einer so geringen Bestrahlungsstärke verwendet, daß infolge der Wärmeleitung die an der Oberfläche akkumulierte Energie pro

35 Volumenelement unter  $H_{abl}$  bleibt, d.h. es wird der für den Abtrag erforderliche Schwellenwert der Bestrahlungsstärke unterschritten.



Zur Abschätzung der Obergrenze der Bestrahlungsstärke kann angenommen werden, daß sich die pro Volumenelement einstellende Energie H aus der durch Lichtabsorption gegebenen Energiezufuhr und einem zu H proportionalen Energieverlust ergibt:

5

$$\frac{dH}{dt} = \mu \cdot I_0 - \frac{1}{\tau} \cdot H$$

- 10 ( $I_0$ : Bestrahlungsstärke,  $\mu$ : Absorptionskoeffizient). Die als Proportionalitätsfaktor für die Verlustrate eingesetzte thermische Relaxationszeit  $\tau$  läßt sich aus bekannten Formeln abschätzen. Sie nimmt quadratisch mit dem erwärmten Volumen, und daher mit ansteigendem  $\mu$ , ab. Der Schwellenwert der
- 15 Bestrahlungsstärke  $I_s$  ist dann erreicht, wenn im Gleichgewicht ( $dH/dt = 0$ ) die Energiedichte an der Oberfläche gleich  $H_{abl}$  ist. Damit ergibt sich aus obiger Gleichung:

20

$$I_s = \frac{H_{abl}}{\mu \cdot \tau}$$

- Für den Er:YAG-Laser läßt sich für den Anfang der Bestrahlung die thermische Relaxationszeit des Gewebes zu einigen  $\mu s$  abschätzen, so daß sich mit den übrigen Werten (s.o.) eine Bestrahlungsstärke  $I_s$  im  $kWcm^{-2}$ -Bereich errechnet. Mit zunehmender Vergrößerung des erwärmten Bereiches nimmt  $I_s$  dann ab. Der genaue Verlauf ist hier schwer zu berechnen. Für eine Schicht von beispielsweise 80  $\mu m$  Dicke ist die thermische
- 25 Relaxationszeit etwa 30 ms, was zu einer maximal zulässigen Bestrahlungsstärke von etwa  $5 Wcm^{-2}$  führt. Eine vorteilhafte Ausgestaltung dieser Alternative ist daher ein Verlauf mit abnehmender Bestrahlungsstärke. Die Bestrahlungsstärke (Leistung) und die Dauer des Impulses bestimmt dann das Ausmaß
- 30 der Erwärmung.
- 35

Wenn der erforderliche Unterschied in der Bestrahlungsstärke zwischen den abtragenden und den erwärmenden Impulsen bei einem

vorgegeben Laser technisch schwer zu realisieren ist, so ist gemäß einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung vorgesehen, eine Folge von Impulsen mit einem Energieinhalt unter dem Abtragschwellenwert zu verwenden.

5

Als Anhaltspunkt für diesen Schwellenwert können die aus den Abtragmessungen bestimmten Schwellenwerte  $F_s$  (s.o.) benutzt werden. Die Schwellenwerte vergrößern sich mit abnehmender Bestrahlungsstärke (sie werden theoretisch unendlich bei einer Bestrahlungsstärke von  $I_s$ ) und erniedrigen sich bei vorgewärmtem Gewebe. Für den Er:YAG-Laser würde man also zunächst von  $F_s = 1 \text{ Jcm}^{-2}$  ausgehen und im Experiment die Bestrahlungsstärke jedes einzelnen Impulses oder seine Dauer so verändern, daß gerade kein Abtrag mehr stattfindet. Die Einzelfaktoren Bestrahlungsstärke und Impulsdauer richten sich nach den technischen Erfordernissen der Lichtquelle, für den Effekt entscheidend ist in erster Linie ihr Produkt.

Gemäß einer Ausführungsform können die Bestrahlungsstärke und die Dauer der auf den ersten Strahlungsimpuls folgenden Impulse voneinander verschieden sein. Dies bietet sich z.B. für den Er:YAG-Laser an, wenn zur Versorgung der Pump-Blitzlampe dieses Lasers die Energie einer einzigen Kondensatorbank für die Erzeugung der ganzen Impulsreihe genutzt wird. Durch die abnehmende Spannung werden die Laserimpulse zunehmend schwächer, was aber durch eine entsprechend verlängerte Impulsdauer ausgeglichen werden kann.

Der optimale zeitliche Abstand zwischen den Unterimpulsen bzw. zwischen dem abtragenden Impuls und der Impulsreihe für das Heizen ergibt sich aus der thermischen Relaxationszeit der Gewebeoberfläche. Um möglichst viel Energie in das Gewebe einbringen zu können ohne es abzutragen, ist es günstig, zwischen zwei derartigen Impulsen die Gewebeoberfläche gegenüber der zu einem Abtrag führenden Temperatur abkühlen zu lassen. Um gleichzeitig eine große Tiefe der Koagulation zu erzeugen, sollte dieses Abkühlen nicht bis zur (physiologischen) Ausgangstemperatur (typisch  $37^\circ\text{C}$ ) erfolgen. Vielmehr sollte die Nachheizung durch

den folgenden Impuls spätestens dann erfolgen, wenn die Oberfläche die zur angestrebten Koagulation erforderliche Temperatur von etwa 60°C bis 70°C erreicht hat. Diese Zeit nimmt mit der optischen Penetrationstiefe der verwendeten Strahlung zu.

5

Außerdem hängt das Abkühlverhalten der Oberfläche von ihrer Vorgeschichte ab. Beim ersten Laserpuls führt die oberflächliche Erwärmung des Gewebes zu einem sehr steilen Temperaturgradienten mit einem, bedingt durch die Wärmeleitung, entsprechend  
10 schnellem Abklingen der Temperatur. Durch die Wärmeleitung werden auch Gewebeschichten unter der Oberfläche aufgeheizt, so daß der Temperaturgradient für einen nachfolgenden Heizpuls kleiner ist. Die Zunahme der thermischen Relaxationszeit mit der Zahl der Heizpulse ist aus einer Messung der Oberflächentempe-  
15 ratur erkennbar. Eine optimierte Folge von Heizpulsen wird deshalb im allgemeinen unterschiedliche zeitliche Abstände zwischen den einzelnen Pulsen aufweisen. Analog wird der Energieinhalt der Einzelpulse unterschiedlich sein.

20 Modellrechnungen sowie Messungen zeigen für den Er:YAG-Laser, daß die für eine Koagulation der Haut in vivo erforderliche Temperaturerhöhung von 30 K bis 40K einige ms nach dem Impuls-ende wieder an der Oberfläche erreicht ist. Für den Ho:YAG-Laser ist etwa mit dem 20-fachen dieses Wertes zu rechnen. Die genauen  
25 Zeiten sind in jedem Fall für das betrachtete Gewebe und die verwendete Wellenlänge experimentell zu bestimmen.

Für andere Effekte als die Koagulation, z.B. zur Hyperthermie, sind selbstverständlich andere Temperaturen und Zeiten maßgeb-  
30 lich, die der Fachmann ohne weiteres ermitteln kann.

Bei dieser Ausführungsform der zum Erwärmen verwendeten Impuls-  
serie kann die insgesamt (pro Oberflächenelement) in das Gewebe  
eingebrachte Energie und damit die Koagulationstiefe vorteilhaft  
35 durch die Anzahl der auf den ersten Impuls folgenden Impulse in der Impulsserie gesteuert werden.

Bei einer abgeänderten Ausführungsform kann als Alternative zur Vorgabe fester Parameter für die einzelnen Heizimpulse eine Steuerung der Pulsenergien, -dauern und Pausen auf der Basis der kontinuierlich oder intermittierend gemessenen Oberflächentemperatur verwendet werden. Sobald die Oberflächentemperatur einen vorgegebenen Minimalwert (z.B. 70°C) unterschreitet, wird der Laser aktiviert. Die Laseremission wird wieder gestoppt, wenn der voreingestellte obere Grenzwert (z.B. 200°C) erreicht wird.

10

Bei dieser Realisation der zum Erwärmen verwendeten Pulsreihe kann die insgesamt (pro Oberflächenelement) in das Gewebe eingebrachte Energie und damit die Koagulationstiefe vorteilhaft durch die Anzahl der auf den ersten Impuls folgenden Impulse in der Pulsreihe gesteuert werden.

15

Selbstverständlich kann die optimierte Serie von Heizpulsen auch ohne den abtragenden Puls zum Koagulieren eingesetzt werden. Ebenso kann es vorteilhaft sein, die Heizpulse (auch) vor dem abtragenden Puls zu applizieren, wenn z.B. infiziertes Gewebe vor dem Abtrag, der mit einem Versprengen von Gewebefragmenten verbunden ist, abgetötet werden soll.

20

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Zeichnungen noch näher erläutert.

25

In den Zeichnungen zeigen:

Fig. 1 einen Schnitt durch einen Gewebebereich nach Bestrahlung bei hoher Gewebeabsorption und niedriger Bestrahlungsstärke,

30

Fig. 2 einen Schnitt durch einen Gewebebereich nach Bestrahlung bei hoher Gewebeabsorption und hoher Bestrahlungsstärke,

35

Fig. 3 einen Schnitt durch einen Gewebebereich nach Bestrahlung mit einer gepulsten Lichtquelle gemäß der Erfindung,

- Fig. 4 eine erste Ausführungsform eines Impulses, der einen  
eine Abtragung hervorrufenden Impulsanfangsabschnitt und  
einem hierauf folgenden Impulsendabschnitt mit verrin-  
gerter Bestrahlungstärke,
- 5 Fig. 5 eine bevorzugte Ausführungsform einer Impulsfolge mit  
einem ersten, eine Abtragung hervorrufenden Impuls und  
einem hierauf folgenden Impuls mit abnehmender  
Bestrahlungstärke,
- 10 Fig. 6 eine weitere Ausführungsform einer Impulsfolge mit  
einem ersten, eine Abtragung hervorrufenden Impuls und  
einer hierauf folgenden Serie von Impulsen mit zunehmend  
schwächeren, jedoch entsprechend verlängerten Impulsen,
- 15 Fig. 7 eine Ausführungsform einer Vorrichtung mit einer Steuerung  
des Lasers in Abhängigkeit von der Oberflächentempera-  
tur des Gewebes.

20 In Fig. 1 ist ein Schnitt durch einen Gewebebereich gezeigt, wie  
er sich beispielsweise bei hoher Absorption im Gewebe und  
niedriger Bestrahlungsstärke ergibt. Dies ist z.B. beim CO<sub>2</sub>-  
Dauerstrichlaser der Fall, der auf die Gewebeoberfläche 1  
25 gerichtet wird. Der im Gewebe gebildete Krater oder Schnitt 2  
ist von einer Karbonisationszone 3, einer durch Vakuolen  
aufgelockerten Zone 4, einer Koagulationszone 5 und einer  
reversibel thermisch geschädigten Zone 6 umgeben. Die durch die  
Erwärmung erzeugte Koagulation des Gewebes und die damit  
30 verbundene Hämostase ist in vielen Fällen von praktischem  
Vorteil, weil sie nicht blutende Schnitte ermöglicht. Für  
Anwendungen, bei denen es auf eine möglichst geringe Schädigung  
des verbleibenden Gewebes und einen guten Wundheilungsverlauf  
ankommt, sind große thermische Wirkungen nachteilig. Ungünstig  
35 ist auch die Karbonisation der Gewebeoberfläche.

In Fig. 2 ist ein der Fig. 1 entsprechender Schnitt gezeigt, der  
die Bestrahlung mit einer gepulsten Lichtquelle hoher Leistung

und einer im Ultravioletten oder Infraroten angesiedelten Wellenlänge zeigt. Beispiele für eine derartige Lichtquelle sind TEA-CO<sub>2</sub>-, Er:YAG-, Er:YSGG- oder Excimer-Laser. Hierbei wird Hart- oder Weichgewebe ohne Karbonisation durch einen sehr effektiven thermomechanischen Ablationsprozeß mit nur geringen thermischen Schäden abgetragen. Die bei Weichgewebe nach Einsatz des freilaufenden Er:YAG-Lasers koagulierte Zone 5 hat in vivo nur eine Stärke von etwa 30-40 µm. Dies ist für die Behandlung oberflächlicher Hautläsionen oder für die kosmetische Chirurgie von besonderem Interesse, weil eine über den Abtrag hinausgehende Schädigung des Gewebes weitgehend vermieden wird. Wird jedoch die Kapillarschicht erreicht, kommt durch austretendes Blut der Abtrag zum Erliegen.

Fig. 3 zeigt einen den Fig. 1 und 2 entsprechenden Schnitt durch ein Gewebe nach Bestrahlung mit der erfindungsgemäßen gepulsten Lichtquelle. Wie dies anhand der Fig. 4 und 5 nachfolgend noch näher erläutert wird, wird hierbei die Lichtemission einer gepulsten Ultraviolet- oder Infrarot-Lichtquelle steuerbar derart moduliert, daß innerhalb eines Impulszyklus auf einen zum Gewebeabtrag ausreichenden Impuls hoher Leistung in definierter Zeit eine Impulsserie aus einem oder mehrer Pulsen folgt, deren Leistung oder Energieinhalt zu einem Gewebeabtrag nicht ausreichend ist und damit nur zur Erwärmung des Gewebes führt.

Hierbei ist der Krater 2 von einer Koagulationszone 5 mit steuerbarer Größe umgeben. Auf diese Weise ist es möglich, Gewebe gleichzeitig präzise, mit geringen thermischen Nebenwirkungen und ohne Karbonisierung der Oberfläche abzutragen und, unabhängig vom Abtrag, gezielt und steuerbar zu erwärmen.

30

Fig. 4 zeigt eine erste Ausführungsform eines Impulses zur Erzielung der in Fig. 3 gezeigten Abtragung. Hierbei umfaßt jeder Impuls einen kurzen, ersten, zur Abtragung ausreichenden, Impulsanfangsabschnitt 10 und einen nachfolgenden Impulsendabschnitt mit verringerter Bestrahlungsstärke. Hinsichtlich der einzelnen Parameter der Impulsabschnitte wird auf die vorstehende Diskussion verwiesen.

Fig. 5 zeigt eine zweite Ausführungsform einer Impulsfolge zur Erzielung der in Fig. 3 gezeigten Abtragung. Hierbei folgt in einem Impulszyklus auf einen ersten, kurzen, zur Abtragung ausreichenden, Impuls 10 mindestens ein weiterer, von dem Impuls 10 durch einen Zeitabstand getrennter Impuls 11 mit zeitlich abnehmender Bestrahlungsstärke, der lediglich eine Wärmewirkung ergibt.

In Fig. 6 ist eine weitere Ausführungsform einer Impulsfolge 10 gezeigt, bei der in einem Impulszyklus auf den zur Abtragung ausreichenden kurzen Impuls 10 hoher Bestrahlungsstärke eine Folge von Impulsen 12 bis 14 folgt, deren Bestrahlungsstärke jeweils abnimmt, deren Dauer jedoch zunimmt.

15 Selbstverständlich könnte die Bestrahlungsstärke der auf den ersten Impuls 10 folgenden Impulse 11 bzw. 12 bis 14 und deren Dauer auch konstant sein, solange sie nicht zu einer weiteren Schädigung oder einem Abtrag des Gewebes führen. Weiterhin kann die Anzahl dieser Impulse 12 bis 14 auf der Grundlage der ein- 20 gangs genannten Kriterien für den jeweiligen Anwendungsfall zweckentsprechend ausgewählt werden.

Eine Alternative zur Vorgabe fester Parameter für die einzelnen Heizimpulse ist die Steuerung der Impulsenergien, -dauern und 25 Pausen auf der Basis der kontinuierlich oder intermittierend, beispielsweise zwischen den einzelnen Impulsen, gemessenen Oberflächentemperatur. Sobald die Oberflächentemperatur einen vorgegebenen Minimalwert (z.B. 70°C) unterschreitet, wird der Laser aktiviert. Die Laseremission wird wieder gestoppt, wenn 30 der voreingestellte obere Grenzwert (z.B. 200°C) erreicht wird.

Eine mögliche Ausgestaltung einer derartigen Vorrichtung in Form eines Handstückes ist in Fig. 7 schematisch gezeigt. Die Laser- 35 strahlung von einer Laserquelle Q wird über einen Teilerspiegel S, der für die thermische Strahlung durchlässig ist, umgelenkt und durch eine für Laserstrahlung und Wärmestrahlung transparente Linse L auf das Gewebe fokussiert. Der bestrahlte Ober-

flächenbereich des Gewebes wird ebenfalls durch die Linse L auf die Endfläche einer die Wärmestrahlung transmittierenden Lichtleitfaser (z.B. eine Silberhalogenidfaser oder Chalcogenidfaser) abgebildet. Diese leitet die Wärmestrahlung zu einem Infrarot-  
5 Detektor D. Aus dessen Ausgangssignal, das in einem Verstärker V verstärkt wird, läßt sich nach entsprechender Kalibrierung die Oberflächentemperatur des gerade bearbeiteten Gewebes berechnen, was dann zu der beschriebenen Steuerung des Lasers ausgenutzt werden kann.

10

Bei dieser Ausführungsform der zum Erwärmen verwendeten Impuls-  
serie kann die insgesamt (pro Oberflächenelement) in das Gewebe  
eingebrachte Energie und damit die Koagulationstiefe vorteil-  
haft durch die Anzahl der auf den ersten Impuls folgenden  
15 Impulse in der Impulsserie gesteuert werden.

Obwohl vorstehend als Beispiele für die Lichtquelle lediglich  
Laser-Lichtquellen genannt wurden, sind diese Beispiele in  
keiner Weise beschränkend, da auch andere Lichtquellen mit  
20 entsprechender Wellenlänge und Bestrahlungsstärke, deren Licht-  
erzeugungsprozeß nicht auf dem Laserprinzip beruht, verwendet  
werden können, wie zum Beispiel gepulste Hochdruck-Gasentla-  
dungslampen mit Xenon- oder anderer Gasfüllung.



## Patentansprüche:

5

1. Gepulste Lichtquelle zum Abtragen von biologischem Gewebe, mit einer Steuereinheit zur Steuerung der Lichtquelle derart, 10 daß diese eine Folge von Impulsen jeweils mit vorgegebener Dauer und Bestrahlungsstärke liefert, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuereinheit derart betreibbar ist, daß die Lichtquelle mit vorgegebener und/oder steuerbarer Wiederholfrequenz kurze Impulse (10) mit einer zum Abtragen von 15 Gewebe ausreichenden Bestrahlungsstärke und Bestrahlung und eine jeweils nachfolgende Lichtstrahlung (10b; 11; 12-14) mit einer Bestrahlungsstärke und/oder Bestrahlung liefert, die für das Abtragen von Gewebe nicht ausreichend ist, jedoch eine Wärmewirkung ergibt.

20

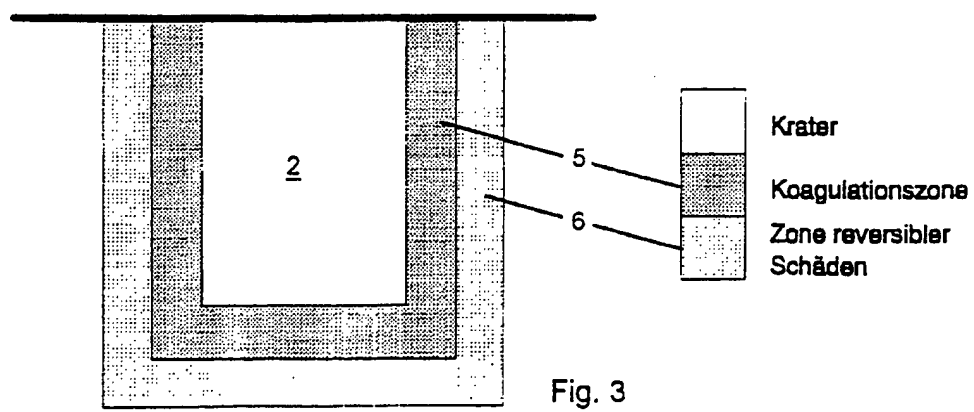
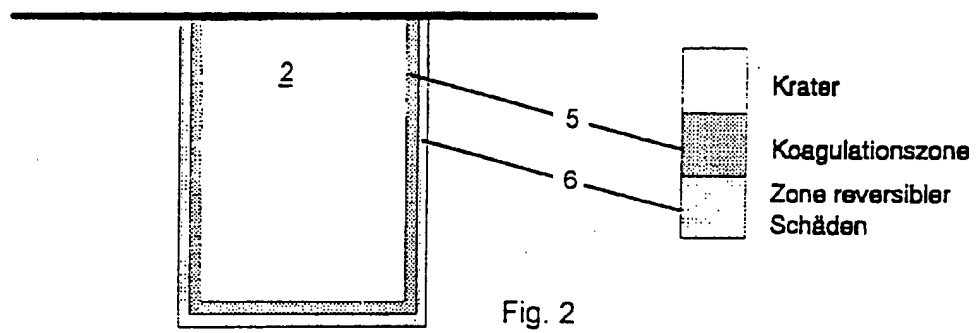
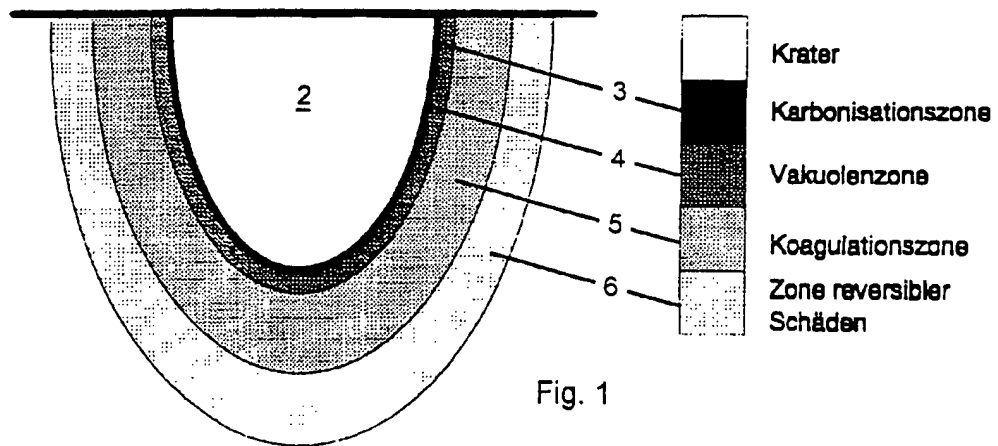
2. Lichtquelle nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Lichtquelle mit der Wiederholfrequenz Impulse liefert, die jeweils einen ersten Impulsabschnitt (10a) kurzer Dauer mit einer zum Abtragen von Gewebe ausreichenden Bestrahlungsstärke 25 und Bestrahlung und einen nachfolgenden Impulsabschnitt (10b) umfassen, dessen Bestrahlungsstärke so moduliert ist, daß der Abtrag nach dem ersten Impulsabschnitt (10a) zum Erliegen kommt und das Gewebe während des zweiten Impulsabschnittes (10b) nur erwärmt wird.

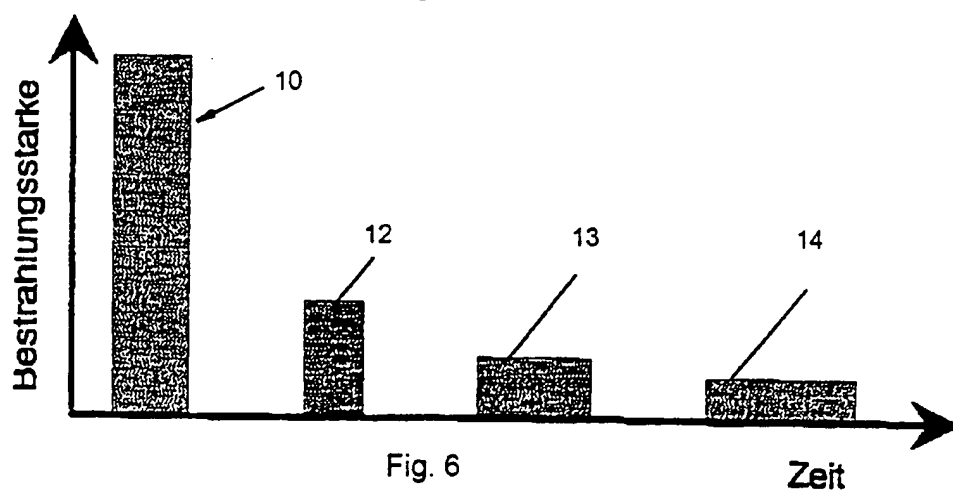
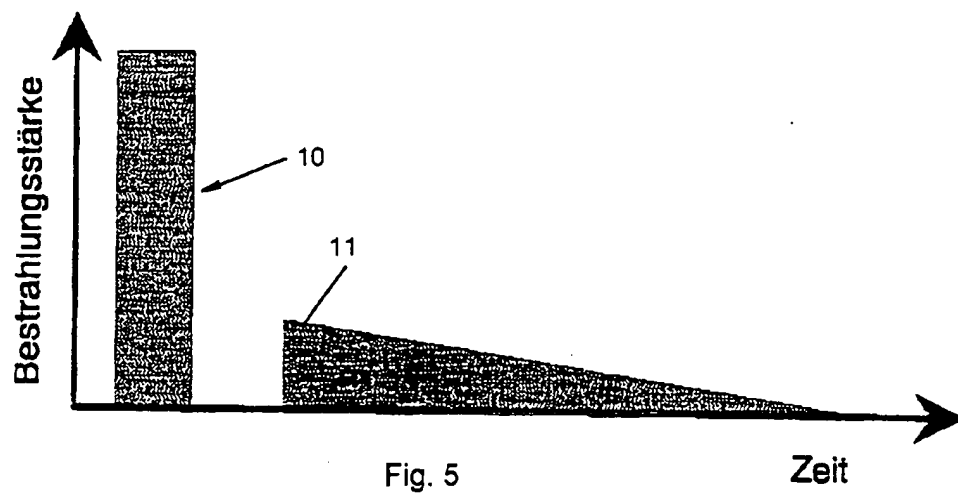
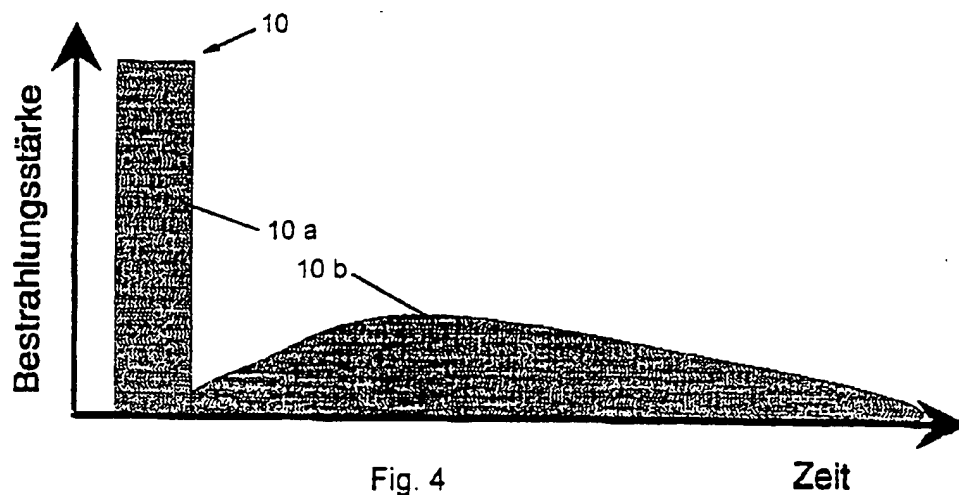
30

3. Lichtquelle nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Lichtquelle mit der Wiederholfrequenz Impulsfolgen liefert, die mindestens einen kurzen ersten Impuls (10) mit einer zum Abtragen von Gewebe ausreichenden Bestrahlungsstärke und 35 Bestrahlung und mindestens einen weiteren Impuls (11; 12-14) mit einer Bestrahlungsstärke und/oder Bestrahlung umfassen, die für das Abtragen von Gewebe nicht ausreichend sind, jedoch zu einer Wärmewirkung führen.

4. Lichtquelle nach einem der Ansprüche 1 bis 3,  
dadurch gekennzeichnet, daß die kurzen Impulse (10) bzw. Impuls-  
abschnitte (10a) eine schädigungsarme Abtragung von Gewebe mit  
nur geringer Koagulation der Randbereiche der Abtragung ergeben.
- 5
5. Lichtquelle nach einem der Anspruch 1 bis 4,  
dadurch gekennzeichnet, daß die kurzen Impulse (10) bzw. Impuls-  
abschnitte (10a) eine hohe Bestrahlungsstärke und das emittierte  
Licht eine hohe Absorption in dem Gewebe aufweisen.
- 10
6. Lichtquelle nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Lichtquelle durch einen  
Ultraviolett- oder Infrarotlicht emittierender Laser ist.
- 15
7. Lichtquelle nach Anspruch 6,  
dadurch gekennzeichnet, daß der Laser ein gepulster Erbium-,  
Holmium-, Thulium-, CO<sub>2</sub>- oder Excimer-Laser ist.
- 20
8. Lichtquelle nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, daß die mit jedem kurzen Impuls (10)  
bzw. Impulsabschnitt (10a) auf die Gewebefläche aufgebrachte  
Bestrahlung im Bereich von 1 bis 250 Jcm<sup>-2</sup> pro Impuls bzw.  
Impulsabschnitt liegt.
- 25
9. Lichtquelle nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, daß jeder kurze Impuls (10) bzw. Impuls-  
abschnitt (10a) eine Leistung von mehr als 500 Watt und eine  
Dauer von 50 bis 1000 Mikrosekunden aufweist.
- 30
10. Lichtquelle nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Energie der weiteren Impulse  
(11; 12-14) bzw. des nachfolgenden Impulsabschnittes (10b)  
jeweils so bemessen ist, daß bei einer vorgegebenen Größe des  
Bestrahlungsfeldes die Abtragschwelle des Gewebes nicht erreicht  
35 wird.

11. Lichtquelle nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, daß der mindestens eine weitere Impuls  
(11) eine mit der Zeit abnehmende Bestrahlungsstärke aufweist.
- 5 12. Lichtquelle nach einem der Ansprüche 1,2 und 4 bis 10,  
dadurch gekennzeichnet, daß der nachfolgende Impulsabschnitt  
(10b) zunächst eine mit der Zeit zunehmende und dann anschlies-  
send abnehmende Bestrahlungsstärke aufweist.
- 10 13. Lichtquelle nach einem der Ansprüche 1 bis 11,  
dadurch gekennzeichnet, daß die einzelnen aufeinanderfolgenden  
weiteren Impulse (12-14) einer Impulsfolge jeweils eine abneh-  
mende Bestrahlungstärke, jedoch eine zunehmende Impulsdauer  
aufweisen und daß der Energieinhalt eines jeden dieser Impulse  
15 bei einer vorgegebenen Größe des Bestrahlungsfeldes unter dem  
Abtragschwellenwert liegt.
14. Lichtquelle nach einem der Ansprüche 3 bis 11 und 13,  
dadurch gekennzeichnet, daß jede Impulsfolge eine vorgegebene  
20 Dauer aufweist.
15. Lichtquelle nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, daß der Energieinhalt des auf den kurzen  
Impuls (10) bzw. Impulsabschnitt (10a) folgenden Impulses (11)  
25 bzw. der folgenden Impulsserien (12-14) bzw. des nachfolgenden  
Impulsabschnittes (10b) für eine Koagulation des Gewebes  
ausreichend ist.
16. Lichtquelle nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
30 dadurch gekennzeichnet, daß die Steuereinheit den Energieinhalt  
des auf den kurzen Impuls (10) bzw. Impulsabschnitt (10a)  
folgenden Impulses (11) bzw. der folgenden Impulsserien (12-14)  
bzw. des nachfolgenden Impulsabschnittes (10b) und/oder die  
Abstände zwischen aufeinanderfolgenden Impulsen in Abhängigkeit  
35 von einer Messung der Oberflächentemperatur des Gewebes steuert.





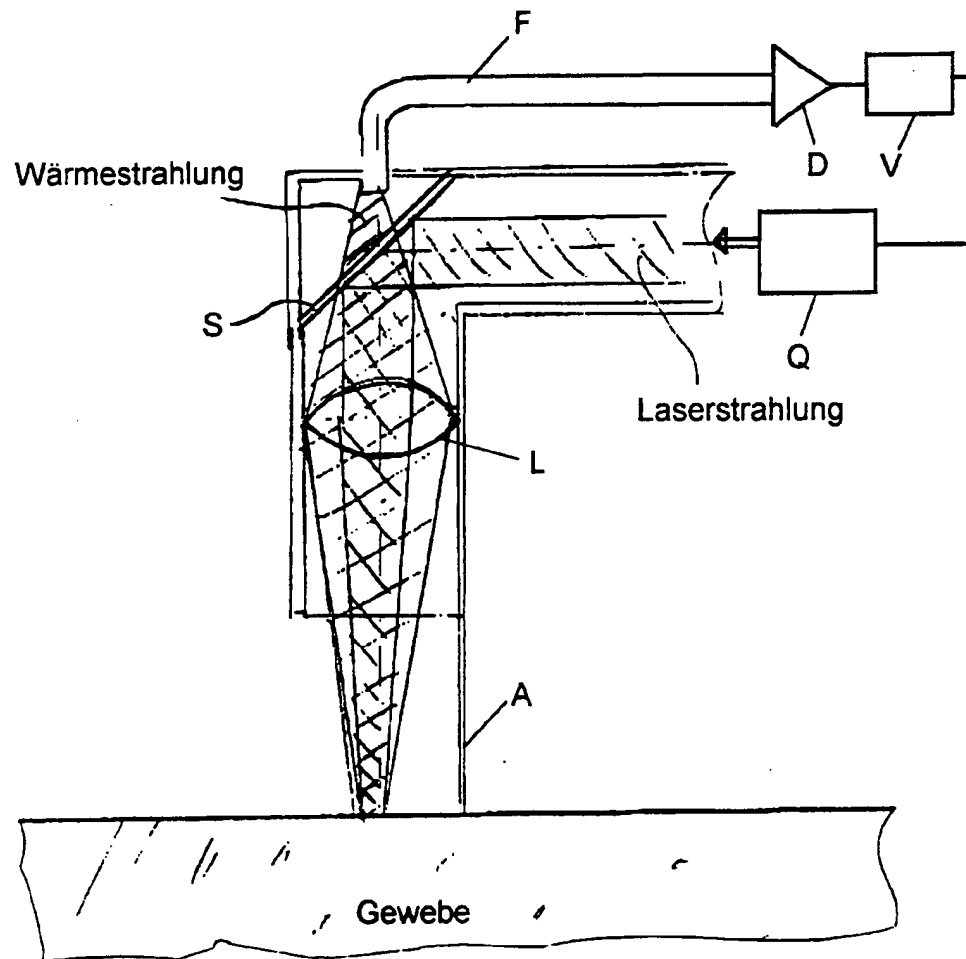


Fig. 7

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 96/02486

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61B17/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61B A61F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO,A,92 18057 (TECHNOMED) 29 October 1992 see page 8, line 25 - page 9, line 10; claim 19	1-16
Y	DE,A,40 15 066 (BERGMANN ET AL.) 14 November 1991 see claims 1,2,5,6	1-16
A	DE,A,39 34 646 (MBB) 25 April 1991 cited in the application see claims 1-4	1-16
A	EP,A,0 164 751 (BRITT CORPORATION) 18 December 1985 see claim 1	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 November 1996

Date of mailing of the international search report

25. 11. 96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 XY Rijswijk  
Tel. (+31 70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31 70) 340-3016

Authorized officer

Glas, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/02486

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9218057	29-10-92	FR-A- 2675371 US-A- 5330517	23-10-92 19-07-94
DE-A-4015066	14-11-91	NONE	
DE-A-3934646	25-04-91	NONE	
EP-A-164751	18-12-85	US-A- 4590598 US-A- 4601037 CA-A- 1273048 JP-A- 61023376	20-05-86 15-07-86 21-08-90 31-01-86



## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/02486

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61B17/36

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61B A61F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO,A,92 18057 (TECHNOMED) 29.Oktober 1992 siehe Seite 8, Zeile 25 - Seite 9, Zeile 10; Anspruch 19	1-16
Y	DE,A,40 15 066 (BERGMANN ET AL.) 14.November 1991 siehe Ansprüche 1,2,5,6	1-16
A	DE,A,39 34 646 (MBB) 25.April 1991 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1-4	1-16
A	EP,A,0 164 751 (BRITT CORPORATION) 18.Dezember 1985 siehe Anspruch 1	1

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19.November 1996

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

25. 11. 96

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Glas, J

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/02486

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-9218057	29-10-92	FR-A- 2675371 US-A- 5330517	23-10-92 19-07-94
DE-A-4015066	14-11-91	KEINE	
DE-A-3934646	25-04-91	KEINE	
EP-A-164751	18-12-85	US-A- 4590598 US-A- 4601037 CA-A- 1273048 JP-A- 61023376	20-05-86 15-07-86 21-08-90 31-01-86